

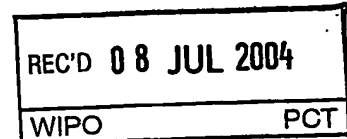
日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

14. 5. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 5月13日



出願番号
Application Number: 特願2003-134487
[ST. 10/C]: [JP 2003-134487]

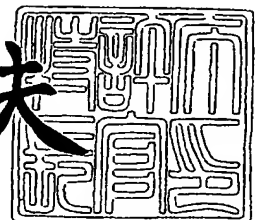
出願人
Applicant(s): 宮崎 瑞夫

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 6月21日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 NP03-1002

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/00

【発明者】

【住所又は居所】 京都府長岡京市友岡 4 丁目 1 番 5 号

【氏名】 宮崎 瑞夫

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市芥川町 1 丁目 1 2 番 1 号 6 0 3

【氏名】 高井 真司

【特許出願人】

【識別番号】 502371679

【氏名又は名称】 宮崎 瑞夫

【特許出願人】

【住所又は居所】 大阪府高槻市芥川町 1 丁目 1 2 番 1 号 6 0 3

【氏名又は名称】 高井 真司

【代理人】

【識別番号】 100088904

【弁理士】

【氏名又は名称】 庄司 隆

【選任した代理人】

【識別番号】 100124453

【弁理士】

【氏名又は名称】 資延 由利子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 067070

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】

図面 1

【物件名】

要約書 1

【プルーフの要否】

要

【書類名】 明細書
【発明の名称】 心保護剤
【特許請求の範囲】

【請求項 1】 少なくとも 1 のプロテアーゼ阻害剤を有効量含む薬剤であつて、静脈内投与又は経口投与されることを特徴とする心保護剤。

【請求項 2】 該プロテアーゼ阻害剤が、セリンプロテアーゼの阻害剤である、請求項 1 に記載の心保護剤。

【請求項 3】 該セリンプロテアーゼの阻害剤が、キモトリプシン様セリンプロテアーゼの阻害剤である請求項 2 に記載の心保護剤。

【請求項 4】 該キモトリプシン様セリンプロテアーゼの阻害剤が、キマーゼの阻害剤である請求項 3 に記載の心保護剤。

【請求項 5】 該キマーゼの阻害剤が、 α -アミノアルキルホスホン酸のアリールジエステルのペプチド誘導体である請求項 4 に記載の心保護剤。

【請求項 6】 該キマーゼの阻害剤が、 $\text{Suc-Val-Pro-Phe}^{\text{P}}(\text{OPh})_2$ である請求項 4 の心保護剤。

【請求項 7】 該キマーゼ阻害剤が、 $\text{Suc-Val-Pro-Phe}^{\text{P}}(\text{OPh})_2$ の鏡像異性体 $\text{Suc-Val-Pro-L-Phe}^{\text{P}}(\text{OPh})_2$ の濃縮製剤である請求項 4 に記載の心保護剤。

【請求項 8】 該鏡像異性体濃縮製剤において、 $\text{Suc-Val-Pro-L-Phe}^{\text{P}}(\text{OPh})_2$ が $\text{Suc-Val-Pro-Phe}^{\text{P}}(\text{OPh})_2$ の総重量の 95%以上を含有する請求項 7 に記載の心保護剤。

【請求項 9】 該プロテアーゼ阻害剤が、当該部位において当該プロテアーゼ阻害剤の効果的な局所濃度を維持する伝達体と結合して投与され、そして、当該伝達体は、ヒアルロン酸、ヒドロゲル、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、シクロデキストラン、そしてその化合物からなる集合体より選択された高分子量担体をなす、請求項 1～8 のいずれか 1 に記載の心保護剤。

【請求項 10】 請求項 1～9 のいずれか 1 に記載のプロテアーゼ阻害剤と、薬学的に許容できる希釈液又は賦形剤からなる心保護剤混合物。

【請求項 11】 高血圧、心肥大、心筋梗塞、動脈硬化、糖尿病性及び非糖尿病性腎疾患、PTCA施行後の再狭窄等に伴う不整脈、心臓繊維化、心不全が危惧

される場合に脊椎動物被検体に対し、請求項 1～8 のいずれか 1 に記載の心保護剤を投与する心不全改善方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、心保護作用を有するプロテアーゼ阻害剤に関する。さらに詳しくは心筋梗塞又は狭心症治療後の心保護作用を有する本発明はセリンプロテアーゼ阻害剤、特にキマーゼ阻害剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

従来より心筋梗塞又は狭心症の治療方法は、内科的又は外科的治療方法に大別され、幾つかの治療法が実施されてきた。現在、臨床の場で用いられている内科的療法は、主に血栓溶解療法であり、心筋梗塞等の原因となる血栓を除去するために組織プラスミノゲン活性化因子（t-PA）、ウロキナーゼ（UK）等の線溶系薬剤が使用される。しかしながら、これら線溶系薬剤の大量投与により、患部以外の場所の生体にとって必要とされる血栓まで溶解されることになり、脳内出血等の重篤な副作用を併発することが問題である。また、これら線溶系薬剤はフィブリンを分解して血栓を溶解するものであるため、血栓の内容がフィブリンに由来するものでなければ、状況によっては十分な効果をあげられない場合がある。

【0003】

従って、現在では、このような内科的療法よりも、次の外科的療法がよく行われる状況にある。心筋梗塞や狭心症の原因となる血管の閉塞や狭窄を解消するための外科的療法として、今日では経皮的血管形成術（PCTA）、冠動脈バイパス手術（CAGB）等が行われている。しかし、これらはいずれも閉塞血管もしくは血管の狭窄部分を拡張もしくは迂回する方法であり、治療の実態から言えば、主要な冠動脈に対する療法であった。したがって、これらの治療方法が成功したとしても、心筋の虚血が全て消失するものではなく心筋の局所部位における虚血が依然として残り、心機能が十二分に回復しない場合があった。

【0004】

一方、血管新生作用を有する各種の因子を用いることにより、上記目的、即ち、心筋の虚血部位に血管新生をもたらし、側副血行路の発達を促進することにより、虚血心筋へ新たな血液を供給することが試みられている。また、その他の外科的治療方法においても、新たな試みが行われ始めた。即ち、レーザーを用いた心筋内血管新生術(TMLR又はTMR: transmyocardial laser revascularization)による治療である(循環器Today, 1, p.939-946, 1997)。このTMLR法は、レーザーにより心筋にチャンネルを開けて心室腔内より直接に心筋を灌流することによる治療方法である。本法に関する結果として、冠動脈狭窄症に有効であったとの報告がなされている(Horvath KA et al, J. Thoracic and Cardiovasc Surg., 111, p.1041-1053, 1996, Cooley D A et al, J. Thoracic and Cardiovasc Surg., 111, p.791-799, 1996)。しかしながら、この方法には、開けたチャンネルが詰まってしまう等の問題点があり、追試によるとあまり有効とは言えない結果も得られている(Burkhoff D, Ann Thorac Surg., 61, p.1532-1535, 1996)。

【0005】

そこで、最近では、改良TMLR法(冠動脈周辺にレーザーで穴を開けて、血管新生を促進する方法)が開発されている。さらに、レーザーで開けたチャンネルが詰まることを避けるために血管新生因子であるVEGFを用いて、この方法を改善することが試みられた。しかし、VEGFを用いて改良TMLR法との併用療法が行われたが、併用による効果は認められなかった(Annals of Thoracic Surgery, 62, p.1051-1058, 1996)。以上のように近年では、心筋梗塞又は狭心症に対する内科的療法あるいは外科的療法が知られてはいるものの、いずれもこれらの方法の具体的な有効性は未だ明らかにされたものではなかった。

【0006】

アンギオテンシンII(AngII)は、血圧上昇作用の他、細胞増殖促進作用を有することから、高血圧、心肥大、心筋梗塞、動脈硬化、糖尿病性及び非糖尿病性腎疾患、PTCA施行後の再狭窄等の疾患の原因物質又は危険因子と考えられている。また、AngIIはアンギオテンシン変換酵素(ACE)によりアンギオテンシンI(AngI)から生成されることが知られており、ACE阻害剤は上記疾病の予防・治療剤として多数開発されている。しかしながら、ACE阻害剤のPTCA後の再狭窄に対する予

防効果を期待して施行されたMERCAPTOR試験(Circulation, 86, 1, p100, 1992)及びMARCAPTOR試験(J. Am. Coll. Cardiol., 27, 1, p. 1, 1996)の結果からは有効性は確認できなかった。上記臨床試験の成績は、ヒトにはACEの関与しないAngII産生経路が存在することを示唆するものであった。一方、奥西らはセリンプロテアーゼの一種であるキマーゼと呼ばれる酵素がACEよりも高選択的にAngIをAngIIに変換することを明らかにした(Biochem. Biophys. Res. Commun., 149, p1186, 1987)。そこで、AngII産生の異常亢進に起因する心臓・循環器系疾患の予防・治療に結びつく臨床応用可能なキマーゼ阻害剤の開発が望まれている。上記課題を解決するために、キマーゼ阻害剤を心臓・循環器系疾患の予防治療剤として使用する発明も開示されている（非特許文献1、2）。

しかしながら、上記キマーゼ阻害剤に関しては、投与方法、投与量等が明らかにされておらず、十分に効果を発揮しうるか否かは不明であった。

【0007】

【特許文献1】

特開2000-95770号公開公報

【特許文献2】

特開平10-53579号公開公報

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、例えば高血圧、心肥大、心筋梗塞、動脈硬化、糖尿病性及び非糖尿病性腎疾患、PTCA施行後の再狭窄等に伴う不整脈、心臓繊維化、心不全の諸症状が危惧される場合に、効果的に心保護を可能とする薬剤を提供することを目的とする。

【0009】

【発明の課題の解決手段】

本発明者らは、少なくとも1の効果的な量のプロテアーゼ阻害剤を、心不全の諸症状が危惧される場合の心保護に十分量一定期間投与することで、上記に伴うの諸症状が改善しうることに着目し、鋭意研究を重ねた結果、該プロテアーゼ阻害剤を含む薬剤を静脈内投与又は経口投与することで上記目的を解決しうることを

を見出し、本発明を完成した。

【0010】

すなわち本発明は、

1. 少なくとも1のプロテアーゼ阻害剤を有効量含む薬剤であって、静脈内投与又は経口投与されることを特徴とする心保護剤、
2. 該プロテアーゼ阻害剤が、セリンプロテアーゼの阻害剤である、前項1に記載の心保護剤、
3. 該セリンプロテアーゼの阻害剤が、キモトリプシン様セリンプロテアーゼの阻害剤である前項2に記載の心保護剤、
4. 該キモトリプシン様セリンプロテアーゼの阻害剤が、キマーゼの阻害剤である前項3に記載の心保護剤、
5. 該キマーゼの阻害剤が、 α -アミノアルキルホスホン酸のアリールジエステルのペプチド誘導体である前項4に記載の心保護剤、
6. 該キマーゼの阻害剤が、 $\text{Suc-Val-Pro-Phe}^{\text{P}}(\text{OPh})_2$ である前項4の心保護剤、
7. 該キマーゼ阻害剤が、 $\text{Suc-Val-Pro-Phe}^{\text{P}}(\text{OPh})_2$ の鏡像異性体 $\text{Suc-Val-Pro-L-Phe}^{\text{P}}(\text{OPh})_2$ の濃縮製剤である前項4に記載の心保護剤、
8. 該鏡像異性体濃縮製剤において、 $\text{Suc-Val-Pro-L-Phe}^{\text{P}}(\text{OPh})_2$ が $\text{Suc-Val-Pro-Phe}^{\text{P}}(\text{OPh})_2$ の総重量の95%以上を含有する前項7に記載の心保護剤、
9. 該プロテアーゼ阻害剤が、当該部位において当該プロテアーゼ阻害剤の効果的な局所濃度を維持する伝達体と結合して投与され、そして、当該伝達体は、ヒアルロン酸、ヒドロゲル、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、シクロデキストラン、そしてその化合物からなる集合体より選択された高分子量担体をなす、前項1～8のいずれか1に記載の心保護剤、
10. 前項1～9のいずれか1に記載のプロテアーゼ阻害剤と、薬学的に許容できる希釈液又は賦形剤からなる心保護剤混合物、
11. 高血圧、心肥大、心筋梗塞、動脈硬化、糖尿病性及び非糖尿病性腎疾患、PTCA施行後の再狭窄等に伴う不整脈、心臓繊維化、心不全が危惧される場合に脊椎動物被検体に対し、前項1～8のいずれか1に記載の心保護剤を投与する心不全改善方法、

よりなる。

【0011】

【発明の実施の形態】

本発明は、プロテアーゼ阻害剤を有効量含む薬剤を、静脈内投与又は経口投与することを特徴とする脊椎動物被検体の高血圧、心肥大、心筋梗塞、動脈硬化、糖尿病性及び非糖尿病性腎疾患、PTCA施行後の再狭窄等に伴う不整脈、心臓繊維化、心不全による諸症状の改善に関するものである。当該プロテアーゼ阻害剤は、例えばこれらの疾患の治療中又は後に投与することができる。

【0012】

本発明の薬剤は、温血の哺乳類の高血圧、心肥大、心筋梗塞、動脈硬化、糖尿病性及び非糖尿病性腎疾患、PTCA施行後の再狭窄等に伴う不整脈、心臓繊維化、心不全による諸症状を改善する為の薬剤であり、当該哺乳類に少なくとも1の効果的な量のセリンプロテアーゼ阻害剤を、静脈内投与又は経口投与により心保護作用に十分量一定期間投与することからなる。好ましい実施例は、少なくとも1のキモトリプシン様セリンプロテアーゼであるセリンプロテアーゼ阻害剤を使用する、心保護方法に関する。本発明の薬剤は当該温血哺乳類としてヒトに適用することができる。

本発明において、高血圧、心肥大、心筋梗塞、動脈硬化、糖尿病性及び非糖尿病性腎疾患、PTCA施行後の再狭窄等に伴う、不整脈、心臓繊維化、心不全に対する心保護作用が期待できる。

【0013】

(プロテアーゼ阻害剤)

本発明の薬剤に含有されるプロテアーゼ阻害剤は公知物質であり、医薬として使用できる程度に精製されたものであれば、種々の方法で調製されたものを使用することができる。

【0014】

本発明の心保護剤の対象となるプロテアーゼ群は、好ましくはセリンプロテアーゼである。該セリンプロテアーゼは、ペプチド中のセリンを開裂結合させるエンドペプチダーゼのサブクラスである (Barrett, A.J., In: Protease Inhibitors

, Ed. Barrett, A. J. et al, Elsevier, Amsterdam, p.3-22, 1986)。セリンプロテアーゼ自体は公知である。例えばキモトリプシン・スーパーファミリー及び放線菌属(*Streptomyces*)ズブチリシン・スーパーファミリー等の2種のセリンプロテアーゼのスーパーファミリーが報告されている。

【0015】

セリンプロテアーゼ阻害剤は公知であり、以下の系統群に分類することができる。(1)ウシのすい臓来トリプシン阻害剤(クニッツ)ファミリーであり、塩基性プロテアーゼ阻害剤(Ketcham, L.K. et al, In:Atlas of Protein Sequence and Structure, Ed. Dayhoff, M. O., p.131-143, 1978)(以下「BPTI」という)としても知られている、(2)Kazal群、(3)放線菌属(*Streptomyces*)ズブチリシン阻害剤群(以下「SSI」という)、(4)大豆トリプシン阻害剤(クニッツ)ファミリー、(6)ポテト阻害剤ファミリー、(7)ボウマンバークファミリー(Laskowski, M. et al. Ann. Rev. Biochem., 49:p.593-626, 1980)を含む。BPTI群、Kazal群、SSI群、大豆トリプシン群、ポテトトリプシン群のメンバーを含む多くの完全な阻害剤と、Seprin- α -1-抗トリプシンの開裂型のための結晶学的データが利用できる(Read, R.J. et al, In:Protease Inhibitors, Ed. Barrett, A.J. et al, Elsevier, Amsterdam, p.301-336, 1986)などがあげられる。多くのセリンプロテアーゼ阻害剤は広い特異性をもち、血液凝固セリンプロテアーゼを含むプロテアーゼのキモトリプシン・スーパーファミリーとセリンプロテアーゼの放線菌属スーパーファミリー両者を抑制することができる(Laskowski et al, Ann. Rev. Biochem., 49:p.593-626, 1980)。各阻害剤の特異性は、セリンプロテアーの直接の開裂部位に対するアミノ末端のアミノ酸の同一性によって決定すると考えられている。P 部位残基として知られるこのアミノ酸は、セリンプロテアーゼの活性部位において、セリンとアシル結合を形成すると考えられている(Laskowski et al, Ann. Rev. Biochem., 49:p.593-626, 1980)。

【0016】

本発明の薬剤に含有される好ましいセリンプロテアーゼ阻害剤は、セルピン(serpin)ファミリーとボウマンバーク(Bowman-Birk)ファミリーに属する。セルピンファミリーに対するセリンプロテアーゼ阻害剤として、プラスミノゲン活性化

因子阻害剤であるPAI-1、PAI-2、PAI-3があり、C1エステラーゼ阻害剤、 α -2-抗プラスミン、コントラプシン(contrapsin)、 α -1-抗トリプシン、抗トロンビンII、プロテアーゼネクシンI、 α -1-抗キモトリプシン、プロテインC阻害剤、ヘパリンコファクターII及び成長ホルモン調節タンパク質が挙げられる(Carrell et al, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 52: 527-535, 1987)。

【0017】

キモトリプシン・スーパーファミリーのセリンプロテアーゼの例としては、組織型プラスミノゲン活性化因子(tissue-type plasminogen activator: t-PA)、トリプシン、トリプシン様プロテアーゼ、キモトリプシン、プラスミン、エラスターゼ、ウロキナーゼ(又は非尿型プラスミノゲン活性化因子(u-PA)、アクロシン、活性化プロテインC、C1エステラーゼ、カプテシンG、キマーゼ、そしてカリクレイン、トロンビン、VIIa因子、IXa因子、Xa因子、XIa因子、XIIa因子を含む血液凝固カスケードのプロテアーゼなどが含まれる(Barrett, A.J., In: Protease Inhibitors, Ed. Barrett, A. J. et.al., Elsevir, Amsterdam, p.3-22, 1986, Strassburger, W.et.al, FEBS Lett., 157:p.219-223, 1983)。

【0018】

キモトリプシン・スーパーファミリーのすべてのセリンプロテアーゼの触媒ドメインは、配列相同性と構造相同性をもつ。配列相同性は、(1) 特異活性部位残基、例えば、トリプシンの場合に、195位のセリン、57位のヒスチジン及び102位のアスパラギン酸が共通する；(2) オキシアニオン孔(oxyanion hole)(例えば、トリプシンの場合に、193位のグリシン及び194位のアスパラギン酸)、(3) 構造においてジスルフィド架橋を形成するシステイン残基、の全保存を含む(Hartley, B.S., Symp. Soc. Gen. Microbiol., 24:152-182(1974))。

構造相同性は(1) 2つのグリーク・キー構造からなる一般ホルド(common fold)(Richrdson)、(2) 触媒残基の一般要因、(3) 分子核内での構造の精密な保存(Stroud, R.M., Sci. AM., 231:24-88)を含む。

【0019】

本発明の薬剤は、 α -アミノアルキルホスホン酸のアリールジエステルのペプチド誘導体を含むことができる。ウシトロンビン、ヒト因子XIIa、ヒト因子Xa、

ヒト結晶カリクレイン、ウシトリプシン、ラット皮膚トリプターゼ、ヒト白血球エラスターゼ、ブタすい臓エラスターゼ、ウシキモトリプシン、ヒト白血球カテプシンG、ラットマスト細胞プロテアーゼIIを含む幾多のセリンプロテアーゼの阻害剤に関し、これら α -アミノアルキルホスホン酸塩誘導体が発見されている(米国特許 5543396, 5686419, 5952307、他)。これらの誘導体は、ヒト血漿に含まれ、種々の環境下で非常に安定している。例えば、本発明の薬剤に含有される好適な阻害剤 Suc-Val-Pro-Phe^P(OPh)₂、特に好ましくは Suc-Val-Pro-L-Phe^P(OPh)₂ は、ヒト血漿内で約20時間の半減期をもつ。この安定性は重要である。なぜなら、腹膜の浸出物は、大部分のプロテアーゼ阻害剤を中和し、活性を失わせると予測されるからである。アミノアルキルホスホン酸は α -アミノ酸に相似しており、そして、一般的に受容したアミノ酸のための上付き文字のPへと続く3文字の略称が命名された。例えば、アラニンに関するジフェニル α -(N-ベンジルオキシカルボニルホネイト (N-benzyloxycarbonylamino) エチルホスホネイト (ethylphosphonate) は Cbz-Ala^P(OPh)₂ と略称される。

【0020】

C-末端のリン酸塩残基を有するペプチド Val^P(OPh)₂、それはバリンの類似体であるが、これは比較的有効で比較的特異的なエラスターゼ及びエラスターゼ様酵素に特異的な不可逆性阻害剤である。フェニルアラニン、他の芳香族アミノ酸又は長脂肪酸族側鎖と関連性があるC-末端リン酸塩残基は比較的有効であり、比較的特効のあるキモトリプシンとキモトリプシン様酵素の阻害剤である。オルニチン、溶解素、アルギニン又は、 α -アミノ- α -(4-アミジノフェニル)メタンホスホン酸塩 [(4-AmPhGly)^P(OPh)₂] 又は α -アミノ- α -(4-アミジノフェニルメチル)メタンホスホン酸塩 [(4-AmPhe)^P(OPh)₂] のC-末端ジフェニルエステルに関連性があるペプチドは、比較的有効で比較的安全性のあるトリプシンとトリプシン様酵素の阻害剤である。

【0021】

酵素との反応に対する付加的な特異性及び／又は増加した活性は、ペプチド構造の部位におけるアミノ酸配列の変異により、阻害分子へ導くことができる。ペプチドのP-ニトロアニリドといった酵素基質の配列と効果的なペプチドのリン酸

塩阻害剤の配列間には一般的に一致した配列がある。比較的高活性の阻害剤は、一般的に、特定の酵素のための好都合なペプチドのP-ニトロアニリド基質の配列をもつ。例えば、キモトリプシンそしてキモトリプシン様酵素に対して比較的有效な阻害剤であるSuc-Val-Pro-Phe^P(Oph)₂は、これらの酵素に適当な基質であるSuc-Val-Pro-Phe-NAと類似のアミノ酸配列を有する。ヒト白血球エラスターゼに比較的有效な阻害剤[Meo-Suc-Ala-Ala-Pro-Val^P(Oph)₂及びBoc-Val-Pro-Val^P(Oph)₂]は、この酵素に対する2つの適当な基質MeO-Suc-Ala-Ala-Pro-Val-NA及びBoc-Val-Pro-Val-NAと類似のアミノ酸配列をもつ。論文中に報告された、それらの同じセリンプロテアーゼのための比較的有效な可逆的・不可逆的な阻害剤中に発見されたペプチド配列に基づくセリンプロテアーゼのためのホスホン酸塩阻害剤の設計も可能である(Powers and Harper, in *Protease Inhibitors*, Barrett and Salvesen, eds., Elsevier, p55-152, 1986; Trainore, D.A., *Trends in Pharm. Sci.* 8:303-307, 1987)。

【0022】

α -アミノアルキルホスホン酸のジフェニルエステルは前記方法により合成することができる(米国特許5543396)。 α -アミノアルキルホスホン酸の2(置換フェニル)エステルは、トリフェニル亜リン酸の代わりに3(置換フェニル)リン酸を使用する方法にて調製することができる。パーフルオロアルキルジエステルは、エステル転移反応に含まれる方法によって合成することができる(Szewczyk et al., *Synthesis*, p.409-414, 1982)。代わりに、前記のようにアミノアルキルホスホン酸のジエステルの合成とそれらのペプチドは、ホスホン酸部分のエステル化により行うことができる(Bartlett et al., *Bioorg. Chem.*, 14:356-377, 1986)。本発明の薬剤に含有される多くの付加的セリンプロテアーゼ阻害剤は、米国特許により開示される(米国特許 6262069, 5916888, 5900400, 5157019, 4829052, 5723316, 5807829)。

【0023】

多くの有機化合物は光学活性型が存在する。光学活性化合物を示す場合、識別コードDそしてL又はRそしてSが、キラル中心の分子の絶対配置を示すために使用される。識別コード(+)と(-)又はdとlは、水平偏光の回転のサインを示すため、

化合物により使用される。(-)又はlは化合物が左旋回していることを意味し、化合物識別コード(+)又はdは化合物が右旋回していることを示す。立体異性体とよばれるこれらの化合物は、互いに鏡像であることを除けば同一である。特定の立体異性体は鏡像異性体として表すことができ、そのような異性体の混合物は鏡像異性混合物又は鏡像異性ラセミックと呼ばれることもある。本発明の薬剤の製法として、立体異性純度又は光学純度をより有効性を増加及び／又は有害作用を減少させる手段を利用することができる。

【0024】

本明細書において使用される用語「キラル」は、鏡像相手の重合不可の性質の分子をしめすものである。しかしながら、用語「アキラル」は鏡像相手に重合可能な分子を示す。用語「立体異性体」は同一化学構造をもつ化合物を意味する。しかし、空間の原子又は群の配置に関しては相違する。特に「鏡像異性体」は、重合不可能な鏡像ともう一つの2種の化合物の立体異性体を意味する。

【0025】

一方、「ジアステレオマ」は非対称の2以上の中心を持つ立体異性体を示し、その分子は相互に鏡像ではない。キラル中心の命名法に関しては、用語SとR配置がIUPAC1974(Recommendations for Section E., Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 45:13-30, 1976)により定義される。

【0026】

本発明の薬剤に含有される化合物に関し、互換的に使われている用語「鏡像異性的に濃縮された」と「非ラセミ体」は、光学的に濃縮された構成物を示し、その構成物内では鏡像異性体のラセミ混合物と比較して、一方の鏡像異性体が濃縮されている。別に明記されていない場合は、それらは、望ましい鏡像異性体の望ましくない鏡像異性体に対する相対的な割合が1対1以上である構成物を示す。例えば、鏡像異性的に濃縮された薬剤は、望ましい鏡像異性体の望ましくない鏡像異性体に対する相対的な割合が、重さにして50%以上であり、望ましくは少なくとも75%、さらに望ましくは80%である。もちろん濃縮物は、「十分に鏡像異性的に濃縮」された薬剤、「十分に非ラセミ体の」薬剤又は「十分に光学的に純粋」な薬剤にすることにより80%以上とすることが可能であり、それは少なくとも

も望ましい鏡像異性体が85%以上、望ましくは90%以上、さらに望ましくは95%以上である薬剤を意味する。

【0027】

鏡像体の分離は、既に公知の幾つかの方法によって達成することができる。例えば、2の鏡像異性体のラセミ混合物はクロマトグラフィーによって分離することができる("Chiral Liquid Chromatography", W.J. Lough, Ed. Chapman and Hall, New York, 1989)。鏡像異性体は、伝統的な分離技術によっても分離することができる。例えば、ジアステレオマ塩の構成物と分画結晶化によって鏡像異性体を分離することができる。カルボン酸の鏡像異性体の分離については、ジアステレオマ塩が、ブルシン、キニーネ、エフェドリン、ストリキニーネ、その他のような鏡像異性的に純粋なキラル塩基を添加することにより形成される。代わりに、ジアステレオマエステルは、遊離物質を産出するためのジアステレオマエステルの分離、加水分離に続いて、鏡像異性的に濃縮されたカルボン酸であるメントールのような鏡像異性的に純粋なキラルアルコールを加えることにより形成される。アミノ化合物の光学異性体の分離に関しては、キラルカルボン又はカンファースルホン酸、酒石酸、マンデル酸又は乳酸といったスルホン酸の添加によりジアステレオマ塩の形成といった結果になる。上記のような分離技術のほかに、活性鏡像異性体は、既に公知の方法を使用し、望ましい光学異性体のみを産する立体特異的合成によっても合成することができる。キラル合成は高鏡像異性的純度の生成物を産出することができる。しかしながら、幾つかの事例では、生成物の鏡像異性的純度は特段高くない。熟練者たちは、キラル合成によって得られた鏡像異性的濃度をより高めるものとして、上記分離方法を高く評価している。鏡像異性体の光学的濃度は先行技術によって既知の方法によって決定される。例えば、鏡像異性体試料は、キラルクロマトグラフィーカラム上の高速液状クロマトグラフィーによって分析することができる。

【0028】

本発明の薬剤に含有されるセリンプロテアーゼ阻害剤としてのキマーゼ阻害剤は、温血の哺乳類の腹膜内の癒着形成を防止、抑制又は治療方法に使用され、当該哺乳類に少なくとも1の効果的な量のキマーゼ阻害剤を組織修復に十分量一定

期間存在するように、静脈内投与又は経口投与することができる。

好適には、例えばSuc-Val-Pro-Phe^P(Oph)₂といった α -アミノアルキルホスホン酸のアリールジエステルのペプチド誘導体であるキマーゼ阻害剤を使用することができる。より好適には、鏡像異性的に濃縮した α -アミノアルキルホスホン酸のアリールジエステルのペプチド誘導体、例えばSuc-Val-Pro-L-Phe^P(Oph)₂の製剤を使用することができる。このSuc-Val-Pro-L-Phe^P(Oph)₂は、全Suc-Val-Pro-Phe^P(Oph)₂重量の50%、80%好ましくは95%以上に濃縮したものが好適である。当該温血哺乳類はヒトであることが望ましい。濃縮する方法は、例えばアセトナーエテルを用いて結晶化させ、再度同様に結晶化させることにより得ることができる。

【0029】

(製剤)

本発明の薬剤は、前記プロテアーゼ阻害剤を単独で、あるいは適当な製剤用添加物と共に製剤形態の医薬組成物として調製し、投与することができる。このような医薬組成物の投与形態としては、経口的投与に使用されるもの、又は非経口的に投与されるものであれば特に限定されないが、例えば、錠剤、シロップ、注射用アンプル剤や注射用凍結乾燥粉末剤等を用いることができる。各種製剤形態への調製は、当業者が利用可能な周知の製剤添加物、例えば、希釈剤や添加剤などを用いて慣用の手法に従って行うことができる。

【0030】

例えば、注射用凍結乾燥粉末剤は、精製された前記プロテアーゼ阻害剤の有効量を注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液等の希釈液に溶解し、必要に応じてカルボキシメチルセファロース、アルギン酸ナトリウム等の賦形剤、ポリエチレングリコール、デキストラン硫酸ナトリウム、アミノ酸、ヒト血清アルブミン等の安定化剤、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム、フェノール等の保存剤、ブドウ糖、グルコン酸カルシウム、塩酸プロカイン等の無痛化剤、塩酸、酢酸、クエン酸、水酸化ナトリウム等のpH調節剤等を加え、常法により製造することができる。また、注射用アンプル剤は、前記プロテアーゼ阻害剤の有効量を注射用蒸留水、生理食塩水、リンゲル液などの希釈剤に溶解し、必要に応じ

てサリチル酸ナトリウム、マニトール等の溶解補助剤、クエン酸ナトリウム、グリセリン等の緩衝剤、ブドウ糖、添加糖等の等張化剤、前述の安定化剤、保存剤、無痛化剤、pH調節剤等の添加剤を加えた後、通常の加熱滅菌、無菌ろ過等により無菌化して調製することができる。なお、有効成分の種類によっては加熱滅菌工程で失活する場合があるので、滅菌方法は適宜選択すべきである。

【0031】

本発明の薬剤は、医薬上許容される担体等を用いて、錠剤、顆粒、カプセル剤、散剤等の固形状、あるいは液剤、懸濁剤、シロップ、乳剤、レモナーデ剤等の液状の態様で、経口投与、非経口投与に適した剤型に製剤化し、医薬製剤として用いることもできる。必要ならば、上記製剤に補助剤、安定化剤、湿潤剤、その他の常用添加剤、例えば乳糖、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、蔗糖、トウモロコシ澱粉、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、落花生油、オリーブ油、カカオ油、エチレングリコール等を配合してもよい。

【0032】

(投与量)

本発明の薬剤は、少なくとも1種のプロテアーゼ阻害剤を有効量含み、該プロテアーゼ阻害剤が癒着形成の部位において効果的な濃度で実質的に上皮化に足る十分な時間滞留するように投与することができる。

本発明において、投与可能なプロテアーゼ阻害剤の量と濃度は、効果を得るに十分な濃度すなわち「有効量」を最低濃度とし、「薬学的に許容できる」「薬理学的に許容できる」を最高濃度とした範囲で決定することができる。所望の癒着形成を防止、抑制又は治療したい部位（腹部、胸部、眼、心臓、婦人科的組織等）で効果が得られるように、プロテアーゼ阻害剤混合物は適した剤型や媒体（生理食塩水）で、静脈内投与又は経口投与することができる。

【0033】

本発明において「有効量」という用語は、上記の癒着形成の防止、抑制又は治療において、微毒又は無毒で、所望する反応を得る為の薬剤の十分な量を意味する。求められる正確な量は被検体によってまちまちであり、被検体の種、年齢、

体重、一般的体調、投与の形態などによって変わってくる。適切な「有効量」は、ここに提供された事と慣例的な方法を使用した普遍的な先行技術により決定することもできる。

「薬学的に許容できる」「薬理学的に許容できる」とは、効果と危険性の比率的と比例して、過度の毒性、炎症、アレルギー反応又はその他の問題点又は合併症を伴わない、ヒト又は動物の組織との接触に適当な、信頼できる医療判断の範囲内での、物質、化合物、混合物又は投与形式を意味する。

【0034】

該プロテアーゼ阻害化合物は、一般的に作用する間隔で投与することができ、例えば手術前、手術中、手術完了後の期間にも投与することができる。術後少なくとも1~72時間、好ましくは1~48時間の間に投与を開始することができる。例えば静脈内投与の場合は、術後少なくとも1~24時間、好ましくは1~12時間の間に投与を開始することができ、経口投与の場合は、同様に1~72時間、好ましくは12~48時間、より好ましくは12~24時間の間に投与を開始することができる。

【0035】

本発明の薬剤は、少なくとも1種のプロテアーゼ阻害剤が心保護を要する部位において効果的な濃度で実質的な投与量で投与することができる。例えば、本発明の薬剤に含有されるプロテアーゼ阻害剤の具体例であるキマーゼ阻害剤(Suc-Val-Pro-L-Phe^P(Oph)₂)を手術中に10 μ M使用したとき、該生体内のキマーゼ活性は血管組織において4週間にわたり顕著に抑制された。キマーゼ阻害剤(Suc-Val-Pro-L-Phe^P(Oph)₂)の効果的な投与量は、成人体重1kg、1日あたり0.0001~100mgの間で選択することができる。例えば静脈内投与の場合には0.001~100mg、好ましくは0.01~1mgの間で、また経口投与の場合には0.1~100mg、好ましくは0.1~10mgの間で投与量を選択することができる。

【0036】

他のプロテアーゼ阻害剤の効果的な量、経路は、公知の手段により決定することができる。

【0037】

【実施例】

以下に実施例を示して本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0038】

(実施例1 アミノアルキルホスホン酸誘導体の調製)

アミノアルキルホスホン酸のアリールジエステルのペプチド誘導体からなる薬剤は先行技術の1つによって証明され、実行される (Biochemistry, 30, p.485-493, 1991)。

キマーゼ活性と癒着形成との関係を説明するのに、典型的なセリンプロテアーゼ阻害剤、キマーゼ阻害剤、 $\text{Suc-Val-Pro-Phe}^{\text{P}}(\text{Oph})_2$ の効果を調べた。この化合物は公知の方法を使用し合成した (Biochemistry, 30, p.485-493, 1991)。さらに詳しくは、 Cbz-Val-OH (0.25g, 1 mmol)、 DCC (0.2g, 1 mmol) と水素和物 $\text{Cbz-Val-Pro-Phe}^{\text{P}}(\text{Oph})_2$ (0.584g, 1 mmol) は、30mlの酢酸エチルに溶解し、オイルを加える。この溶液に対し、0.1g (1 mmol) のコハク無水物と0.1gの5%Pd/Cが加えられ、混合物は、薄層クロマトグラフィーが新しい斑点を示すまで、水素気圧下で攪拌される。触媒はろ過により取り除かれ、有機層は数回水で洗浄され、乾燥後有機溶媒は提供の為に除去させる。有機物として例えば、ハイドロスコープ固体としての0.45g (65%) の生成物が得られた (mp. 50-53°C.; one spot on TLC, $R_f=0.4$; ^1H NMR 19.75, 19.23ppm, ratio 1:1, Anal. Calcd. for $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{N}_3\text{P}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$: 59.56; H, 6.42. Found: C, 59.59; H, 6.42)。

【0039】

(実施例2 $\text{Suc-Val-Pro-Phe}^{\text{P}}(\text{Oph})_2$ キマーゼ阻害剤の濃縮鏡像異性体の調製)

以下に使用されているように、以下の略語が適用される。Zはベンジルオキシカルボニル、Bocはtert-ブチルオキシカルボニル、WSCDはカルボジイミド、HOBtはOleksyszyn と Powers (Methods Enzymol, 244:423-441, 1994) 及びベンジルオキシカルボニルは水素臭化物酸溶液により取り除かれた。生成物をWSCD-HOBt反応によりBoc-Proとカップリングさせ、その後ラセミ混合物を得た。その後、再沈殿により分離した。まず、溶液中の非活性鏡像異性体を結晶化させて、溶液から除去した。HClを加えたBocの溶液中の活性鏡像異性体からブロックを除いた後、試料をWSCD-HOBt反応によりBoc-Valとカップリングさせ、再度ブロックを除く

て分離された。この生成物に対し、コハク無水物とトリエタノアミンを加え、Su-c-Val-Pro-Phe^P(OPh)₂を得た。そして、生成物を逆相HPLCによって濃縮した。

【0040】

(Z-DL-Phe^P(Oph)₂)

フェニルアセトアルデヒド(28.3mL, 0.242mol)を45mLの酢酸で溶解した。カルバミル酸ベンジルエステル(24.4g, 0.161mol)とトリフェニル亜リン酸塩(50.0 g, 0.161 mol)をこの溶液に加え、1.5時間85℃で攪拌した。有機溶剤を蒸発させた後、残りの溶液を室温まで冷まし、400mLのメタノールをこの溶液に加え、-20℃で結晶化できるようにした。該生成物をろ過により集め、冷メタノールにより洗浄し、32.9g(42%)のZ-D-Phe^P(OPh)₂とZ-L-Phe^P(OPh)₂の化合物を産出するため真空内で乾燥した。

【0041】

(DL-Phe^P(OPh)₂·HBr)

Z-Phe^P(OPh)₂とZ-L-Phe^P(OPh)₂(14.3g, 29.3 mmol)の混合物を30mLの25%水素臭化物／酢酸溶液中に溶解し、室温で1時間攪拌した。両方を加えた後、分離された固体試料をろ過によって集めた。この試料をエーテルで洗浄し、12g(94%)のDとL-Phe^P(OPh)₂·HBrの混合物を得る為に真空乾燥した。

【0042】

(Boc-Pro-DL-Phe^P(OPh)₂)

DとL-Phe^P(Oph)₂·HBr(11.5g, 26 mmol), Boc-Pro(5.53g, 25.7mmol)とHOBt(3.58g, 26.5mmol)の混合物を70mLのDMFに溶解し、WSCD(4.70mL, 26.5mmol)を点滴によりで氷で冷却しながら加えた。室温で3.5時間攪拌した後、溶液を真空で濃縮し、エチルアセテートを加えた。結果により得られた溶液を逐次、酢酸とアルカリ性溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空乾燥濃縮した。アセトン-エーテルにより結晶化させ、同様に再結晶化させて不活性鏡像異性体(D体)を除去し、Boc-Pro-L-Phe^P(OPh)₂を得た。残存溶液を真空で濃縮し、5.10gの鏡像異性体を産出するための溶解剤としてトルエン-エチルーアセテート(5:1)を加え、中圧シリカゲルで精製した。

【0043】

(Boc-Pro-L-Phe^P(OPh)₂)

Boc-Pro-L-Phe^P(OPh)₂(4.98g, 9.05 mmol)を37mLの冷HCl/ジオキサン(4.9N)に溶解し、室温で1時間攪拌した。概溶液は真空中で蒸発、乾燥させた。残物を40mLのDMFで溶解し、Boc-Val(2.06g, 9.50 mmol)とHOBt(1.35g, 9.96 mmol)をこの溶液に加えた。WSCD(1.77mL, 9.96 mmol)を点滴又は氷で冷やしながらこの溶液に加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルをこの反応溶液に加え、引き続いて、酸性とアルカリ性の溶液で洗浄した。MgSO₄で乾燥させ、ろ過した後、無色オイルとして6.26g(94%)の生成物を産出し、真空中で濃縮した。

【0044】

(Suc-Pro-L-Phe^P(OPh)₂)

Boc-Pro-L-Phe^P(OPh)₂(5.86g, 8.47 mmol)を35mLの冷HCl/ジオキサン(4.9 N)に加え溶解し、室温で1時間攪拌した。概溶液を真空中で蒸発、乾燥した。残物を35mLのDMFを加え溶解し、コハク無水物(1.02g, 10.2mmol)を加えた。トリエチルアミン(2.36mL, 16.9mmol)を点滴によりこの溶液に加え、室温で2時間攪拌した。氷冷しながらHCl溶液により溶液のpHがpH1.0 となるように調整し、酢酸エチルを加えて試料を抽出した。抽出物を飽和塩水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、黄色オイルとして生成物を産出し、真空中でろ過、濃縮した。オイルを逆相HPLC(分離管: YMC ODS SH-363-5, 30×250mm, 移動相: 0.1TFA, 勾配40-70% MeCN)により濃縮し、ホワイトパウダーとして、2.30g(42%)の生成物を産出し冷却乾燥した。

【0045】

(分析結果)

試料: Suc-Val-Pro-L-Phe^P(OPh)₂

Lot.: 520217

Volume: 2.0g×1

概観: 白粉

HPLCによる純度: 主ピーク 98.8%

HPLCコンディション:

カラム: YMC Pack, ODS-A 4.6mm I.D. ×150mm

移動相: 0.1%TFA, 勾配 30-80% MeCN (25min)

流率 : 1.0mL/min

検出 : フォトメーターにより紫外線吸光度 (波長: 220nm)

アミノ酸分析:	モル率	回収率
Val(1)	1.00	90.5%
Pro(1)	1.03	
Phe ^P (OH) ₂	0.98	

加水分解状況: 6mol HCl, phenol, 110℃, 22時間

基本分析 : Calcd C₃₄H₄₀N₃O₈S: C, 62.86; H, 6.21; N, 6.47%
Calcd C₃₄H₄₀N₃O₈S·8H₂O·0.5TFA: C, 58.30; H, 5.88; N, 5.83%
Hound: C, 58.34; H, 5.94; N, 5.51%

マスマスペクトロメトリー: 650.3 (Calcd[M+H]_{exact}=650.253 (by ESI-MS))

【0046】

(実験例 Suc-Val-Pro-L-Phe^P(OPh)₂の内服による心筋梗塞後の生存率)

シリアンハムスター (SLC社)、年齢6週間 (体重85~90グラム) をの左冠動脈を結紮し、心筋梗塞モデルを作製した (Jpn. J. Pharmacol, 86, p.203-214, 2001, Life Sci. 71, p.437-446, 2002)。キマーゼ阻害薬である Suc-Val-Pro-L-Phe^P(OPh)₂ (10mg/kg) (9例) 又は偽薬 (23例) をモデル作製前3日よりモデル作成後14日まで1日1回、ゾンデで強制経口投与し、モデル作製後14日までの癒着程度を比較検討した。尚、生存曲線よりログランク検定を用いて有意差検定を行った。

【0047】

その結果、14日までの偽薬群の生存率は39.1%であったのに対し、Suc-Val-Pro-L-Phe^P(OPh)₂ (10mg/kg) を術前より投与した群では88.9%であり、有意に Suc-Val-Pro-L-Phe^P(OPh)₂ 投与群で生存率が増加した (図1)。

また、同様に14日までの偽薬群の生存率は39.1%であったのに対し、Suc-Val-Pro-L-Phe^P(OPh)₂ (10mg/kg) を術後経口投与した群では88.9%であり、有意に Suc-Val-Pro-L-Phe^P(OPh)₂ 投与群で生存率が増加した (図2)。

Suc-Val-Pro-L-Phe^P(OPh)₂ は、心筋梗塞を起こす前より投与することにより、有意にその生存率を改善することができ、また心筋梗塞後に投与しても有意に改

善することができた。このことより、 $\text{Suc-Val-Pro-L-Phe}^{\text{P}}(\text{OPh})_2$ は、心筋梗塞の予防及び梗塞後の生存率を向上させるのに有用である。

【0048】

【発明の効果】

以上説明したように、本発明の心保護剤を内服することで、心筋梗塞の予防が可能となり、また、心筋梗塞が生じた後の生存率も改善したことから、心筋梗塞等に伴う不整脈、心臓繊維化、心不全に対する心保護剤として有用であることが示唆された。

【図面の簡単な説明】

【図1】

心筋梗塞前より偽薬または $\text{Suc-Val-Pro-L-Phe}^{\text{P}}(\text{OPh})_2$ を内服させたときの生存率を示す図である。（実験例）

【図2】

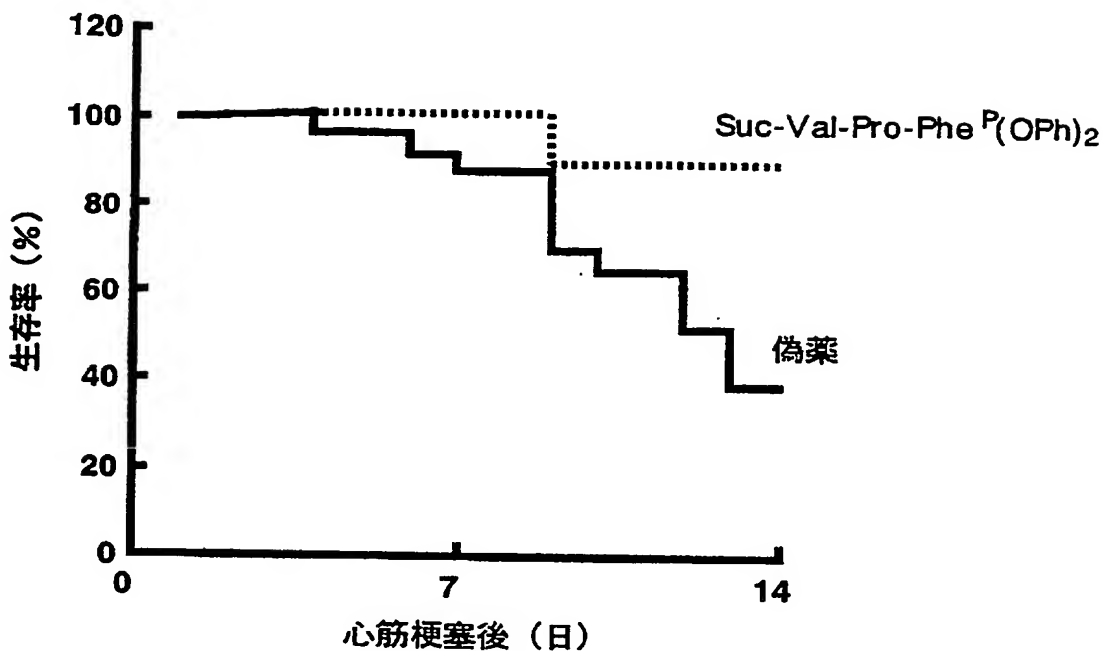
心筋梗塞後に偽薬または $\text{Suc-Val-Pro-L-Phe}^{\text{P}}(\text{OPh})_2$ を内服させたときの生存率を示す図である。（実験例）

【書類名】

図面

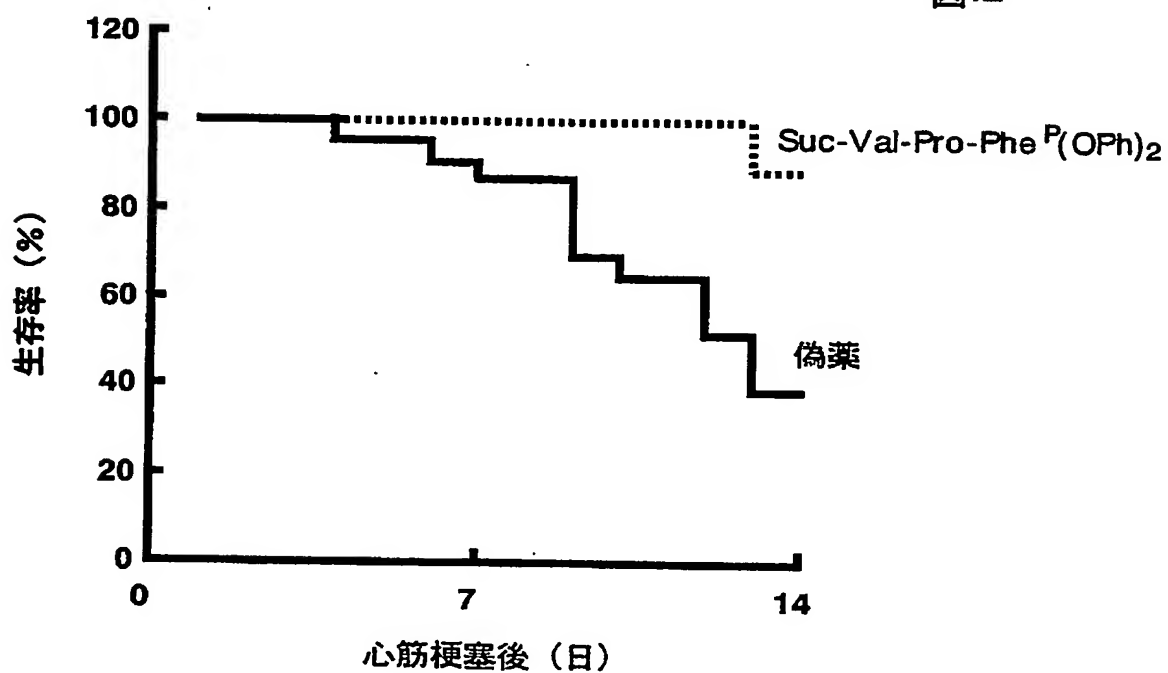
【図 1】

図.1



【図 2】

図.2



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明の課題は、高血圧、心肥大、心筋梗塞、動脈硬化、糖尿病性及び非糖尿病性腎疾患、PTCA施行後の再狭窄等に伴う不整脈、心臓繊維化、心不全の諸症状が危惧される場合に、効果的に心保護を可能とする薬剤を提供することである。

【発明の課題の解決手段】 静脈内投与又は経口投与することによる少なくとも1の効果的な量のプロテアーゼ阻害剤を含む薬剤による。該プロテアーゼ阻害剤は、好ましくはセリンプロテアーゼ阻害剤であり、該セリンプロテアーゼ阻害剤はキモトリプシン様セリンプロテアーゼ阻害剤である。具体的には、キマーゼ阻害剤であり、 $\text{Suc-Val-Pro-Phe}^{\text{P}}(\text{OPh})_2$ である α -アミノアルキルホスホン酸のアリールジエステルのペプチド誘導体であり、好ましくは鏡像異性体 $\text{Suc-Val-Pro-L-Phe}^{\text{P}}(\text{OPh})_2$ である。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 1 3 4 4 8 7
受付番号	5 0 3 0 0 7 9 1 6 4 3
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 5 年 5 月 2 2 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成15年 5月13日

次頁無

【書類名】 出願人名義変更届

【整理番号】 NP03-1002

【あて先】 特許庁長官殿

【事件の表示】

【出願番号】 特願2003-134487

【承継人】

【識別番号】 502371679

【氏名又は名称】 宮崎 瑞夫

【承継人代理人】

【識別番号】 100088904

【弁理士】

【氏名又は名称】 庄司 隆

【承継人代理人】

【識別番号】 100124453

【弁理士】

【氏名又は名称】 資延 由利子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 067070

【納付金額】 4,200円

【プルーフの要否】 要

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-134487
受付番号	50300928594
書類名	出願人名義変更届
担当官	神田 美恵 7397
作成日	平成15年 9月10日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 6月 3日

【承継人】

【識別番号】 502371679

【住所又は居所】 京都府長岡京市友岡 4-1-5

【氏名又は名称】 宮崎 瑞夫

【承継人代理人】 申請人

【識別番号】 100088904

【住所又は居所】 東京都千代田区岩本町 3丁目 2番 10号 SN岩
本町ビル 6F

【氏名又は名称】 庄司 隆

【承継人代理人】

【識別番号】 100124453

【住所又は居所】 大阪府大阪市淀川区西中島 5-6-13-307

新大阪御幸ビル ユニード国際特許大阪事務所
【氏名又は名称】 資延 由利子

特願 2 0 0 3 - 1 3 4 4 8 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[5 0 2 3 7 1 6 7 9]

1. 変更年月日

2 0 0 2 年 1 0 月 1 1 日

[変更理由]

新規登録

住 所

京都府長岡京市友岡 4 - 1 - 5

氏 名

宮崎 瑞夫

特願 2 0 0 3 - 1 3 4 4 8 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[5 0 3 1 7 3 0 0 9]

1. 変更年月日

2 0 0 3 年 5 月 1 3 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府高槻市芥川町 1 丁目 1 2 番 1 号 6 0 3

氏 名

高井 真司